

Aus der Kinderklinik der Johannes Gutenberg-Universität
zu Mainz

Zum Einfluß der Aldosteron-Applikation auf den renalen Exkretionsmodus verschiedener Elektrolyte bei normalen und L-Thyroxin-behandelten Kaninchen

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

Hans-Joachim Rüdiger
aus Groß-Gerau

Mainz 1974



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Kinderklinik der Johannes Gutenberg-Universität
zu Mainz

Zum Einfluß der Aldosteron-Applikation auf den renalen Exkretionsmodus verschiedener Elektrolyte bei normalen und L-Thyroxin-behandelten Kaninchen

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

Hans-Joachim Rüdiger

aus Groß-Gerau

Mainz 1974



Fachbereichsdekan:

Prof. Dr. J. Fischer

Referent:

Prof. Dr. E. Straub

Korreferent:

Prof. Dr. D. Lommer

M E I N E N

E L T E R N

INHALTSVERZEICHNIS

A. EINLEITUNG	Seite 1
B. EIGENE UNTERSUCHUNGEN	Seite 9
I. Material und Methoden	
a.) Tiere	
b.) Thyroxin	
c.) Aldosteron	
d.) Meßverfahren	
e.) Darstellung des Versuchsablaufs	
f.) statistische Verfahren mit statistischer Beurteilung	
C. ERGEBNISSE	Seite 20
I. Ergebnisse der Urinuntersuchungen	
a.) Wirkung von Thyroxin	
b.) Wirkung von Aldosteron	
II. Ergebnisse der Serumuntersuchungen	
D. DISKUSSION	Seite 45
E. ZUSAMMENFASSUNG	Seite 56
F. LITERATURVERZEICHNIS	Seite 58

A

EINLEITUNG

Seit den grundlegenden Arbeiten Baumanns bereits in der Zeit vor der Jahrhundertwende und der Reindarstellung von Thyroxin durch KENDALL (1915) (7) sowie der Aufklärung der chemischen Struktur durch HARINGTON (1926) (8) und BARGER ist dieses Schilddrüsenhormon Gegenstand intensiver klinischer und experimenteller Forschung.

Schon früh hatte man erkannt, dass L-Thyroxin (gleich dem L-Trijodthyronin) PITT-RIVERS 1952 (20, 12) physiologischerweise zum einen Wachstum und Differenzierung fördert und zum anderen der Steuerung des Stoffwechsels, vorwiegend im Sinne einer Stimulation, dient.

Ebenso, wie die spezifischen Effekte der meisten übrigen Hormone nicht " isoliert " definiert werden können, sind auch beim Thyroxin Sekretionsrate sowie Tendenz, Art und Intensität der biologischen Wirkungen zunächst in dem Rückkopplungs-Mechanismus der " Hypothalamus-Hypophysen-Thyreoiden-Achse " und darüber hinaus in dem komplizierten System der sich gegenseitig beeinflussenden Regelkreise aller endokrinen Drüsen, ferner in vielfältigen anderweitigen physiologischen Prozessen verankert.

Schon Ende des vorigen Jahrhunderts beobachtete man im Zusammenhang mit Schilddrüsenerkrankungen eine Beziehung zum Wasserhaushalt: dem Arzt ist z.B. die teigig-sulzige Beschaffenheit der verdickten Haut von myxödematösen Patienten bekannt.

Sehr bald wurde auch eine Wirkung von Thyroxin auf die Nierentätigkeit postuliert.

Seit EPPINGER (2, 3) rechnet man die Schilddrüsenhormone zu den diuretischen Substanzen. Er vermutete einen zentral-nervösen Angriffspunkt des Thyroxins; diese These wurde wenig später durch FUJIMAKI (9) widerlegt, indem dieser zeigte, dass beim Hund der diuretische bzw. saluretische Effekt von Schilddrüsenhormon bei intaktem und bei durchtrenntem Halsmark kaum differierte.

FREY und SUTER (7, 8) nahmen an, dass die Thyroxin-induzierte Diurese vornehmlich auf eine extrarenale Mobilisierung von Wasser und Salzen zurückzuführen sei.

Im Prinzip unterscheidet man hinsichtlich der renalen Wirkungen einen primär extrarenalen und einen direkt nephrotropen Angriffsort von Thyroxin:

- a.) Ersterer betrifft z.B. sinnfällig den Zufluß von Wasser und Salzen aus dem Gewebe in die Blutbahn mit nachfolgender Ausscheidung durch die Nieren.

Dabei geschieht diese Flüssigkeitsumverteilung offenbar auf annähernd isotoner Basis, denn nach GOLLWITZER-MEIER und BRÖKER (11) verändert sich die Konzentration von Natrium und Chlorid im Serum kaum.

Der genannte diuretische Effekt ist naturgemäß zeitlich (bis zur Ausschwemmung des Myxödems) begrenzt.

Als primär extrarenale nierengerichtete Effekte sind darüber hinaus freilich alle Wirkungen der Schilddrüsenhormone im Gesamtorganismus anzusehen, die den chemisch-physikalischen Zustand des Extrazellarraums in irgend einer Weise modifizieren.

Da die Niere das wichtigste Organ zur Kontrolle des Extrazellarraums ist, müssen zwangsläufig aus jedem Eingriff in einen diesbezüglich relevanten biologischen Gleichgewichtszustand renale Antworten resultieren.

Soweit beim gegenwärtigen Erkenntnisstand ein Überblick überhaupt möglich ist, wird auf Einzelheiten nachstehend eingegangen.

- b.) Der direkt nephrotrope Angriffspunkt ergibt sich aus einer Beeinflussung der Nierenleistung, wie sie unter Heranziehung ausschließlich oder vorwiegend extrarenaler Alterationen nicht erklärt werden kann.

Eine im Vergleich mit der Beschleunigung des renalen Plasmaflusses und der Vermehrung des Glomerulumfiltrates wesentlich deutlichere Steigerung des tubulären PAH-Transfers nach Thyroxinapplikation beim myxödematösen Patienten veranlasste z.B. FORD u. Mitarb. (6) zur Annahme eines tubulären Angriffsortes.

Auch DAVIES und YOUNT u. LITTLE (34) sowie ROHWEDDER (22) und GELLISSEN u. BRODEHL (10) bestätigten eine Verbesserung der tubulären Funktion nach Substitutionstherapie bei Schilddrüsenhormonmangel.

Die Abgrenzung der " indirekten " von den " direkten " nephro- tropen Wirkungen der Thyreoideainkretion ist allerdings wegen der vielfältigen und vor allem polytopen Thyroxineffekte, der Korrelation und Interdependenz der physiologischen, mehr oder weniger Thyroxin-abhängigen (-sensiblen) Prozesse bzw. Gleichgewichtszustände und der zentralen Stellung der Niere im Rahmen der allgemeinen homöostatischen Regulation nur schwer durchzuführen. Jedenfalls kommt einer eigentlichen Neueinstellung des Halteregelelers : Niere gegenüber bestimmten extrarenalen Wirkungen der Schilddrüsenhormone, auf welche die Niere entweder lediglich im Sinne ihrer " normalen " Reaktionen antwortet oder an denen sie in unspezifischer Weise teilnimmt, besonderes Interesse zu.

Zwar zieht eine Erhöhung der glomerulären Filtrationsrate, wie sie regelmäßig unter Thyroxinapplikation eintritt (2, 9, 11, 20), nicht zwangsläufig eine Diuresesteigerung nach sich (wie übrigens die Thyroxin-bedingte Anhebung des Blutdruckes und die Vermehrung des Herzminutenvolumens wegen der sog. Autoregulation der Niere ohne präglomeruläre Vasodilatation nicht zur Steigerung der Nierendurchblutung und der Filtrationsrate führen würde), doch bestehen hier Zusammenhänge insofern, als das Nierenmark, anders als die Nierenrinde, nicht über einen Autoregulationsmechanismus verfügt (25, 30). Der medulläre Plasmafluß nimmt also unter Thyroxin zu, was zur Folge hat, dass die Osmolarität in der Nierenpapille durch " Auswaschung " absinkt und die Konzentrationsfähigkeit durch Beeinträchtigung des Haarnadelgegenstromprinzips vermindert wird.

Ein weiteres diureseförderndes Moment, das in die Niere selbst zu lokalisieren ist, muss in der direkt Thyroxin-bedingten Reduktion der distal-tubulären H_2O -Permeabilität gesehen werden (18).

Gleichsinnig dürfte sich die Herabsetzung der ADH-Sekretion auswirken, ihrerseits verursacht durch die charakteristische Steigerung des Herzminutenvolumens und der Ausweitung des Extrazellularraums unter Schilddrüsenhormonzufuhr (23).

Ebenfalls die H_2O -Durchlässigkeit des distal-tubulären Epithels

und damit die H_2O -Konservierung herabsetzend wirkt die bekannte Erhöhung der Ca^{++} -Konzentration im Plasma und Urin infolge Thyroxin-induzierter Anregung des Ca^{++} - (Phosphat) Metabolismus (4).

Wurde vorstehend auch festgestellt, dass glomeruläre Filtrationsrate und Diuresegrad physiologischerweise in weiten Grenzen voneinander unabhängige Größen darstellen, so ist eine Vermehrung des Primärfiltrates bei zunehmender Einschränkung der distal-tubulären H_2O -Rückgewinnung eventuell doch für die Diurese relevant. Die Steigerung der glomerulären Filtrationsrate nach L-Thyroxinapplikation wird von STRAUB mit der Erhöhung der proximaltubulären Na^+ -Rückresorption, d.h. mit Hemmung der (lokalen) Reninsekretion bzw. Angiotensin-II-Bildung im Bereich des juxtaglomerulären Apparates (Thurau-Mechanismus) erklärt (26, 28, 30); eventuell reagiert der präglomeruläre (und postglomeruläre) Vasotonus zusätzlich direkt auf L-Thyroxin, und zwar mit dilatatorischer Tendenz.

Die harntreibende Wirkung des Thyroxin dürfte des weiteren mitbedingt sein durch den vermehrten endogenen Anfall u. a. stickstoffhaltiger Metaboliten infolge erhöhter Stoffwechselaktivität mit osmotischer Diurese ("Harnstoff-Diurese").

Übereinstimmend haben frühere klinische und experimentelle Untersuchungen gezeigt, dass die L-Thyroxin-bedingte Diurese eine ausgesprochene sog. Wasserdurese ist; die Harnosmolarität sinkt unter Schilddrüsenhormongaben ab (6, 9, 11, 20, 26, 27, 28).

Des weiteren sind distinkte Veränderungen des Eliminationsmodus für verschiedene organische und anorganische Substanzen, z.B. Mineralien, bei Hyperthyreose und nach exogener Thyroxinzufuhr nachgewiesen worden (26, 27, 28, 29).

Es erschien nun interessant, den Elektrolyt-Wasser-Stoffwechsel im Zusammenwirken von Schilddrüsen- und einem weiteren Hormon, das diesbezüglich effektiv ist und einen gesicherten renalen Ansatzpunkt besitzt, zu prüfen.

Hierzu bot sich das NNR-Hormon Aldosteron an.

Aus dem Vergleich der Wirkungen von

- a.) L-Thyroxin in alleiniger Anwendung,
 - b.) der ausschließlichen Zufuhr von Aldosteron und
 - c.) der kombinierten Anwendung von L-Thyroxin und Aldosteron
- durften Aufschlüsse über Modus und Wirkungsart des L-Thyroxins erwartet werden, da die Physiologie und speziell die renale Wirkung von Aldosteron als gut bekannt vorausgesetzt werden kann.

Allerdings komplizieren sich, wie erwähnt, die Verhältnisse dadurch, dass mit Wechselwirkungen zwischen den beiden

genannten inkretorischen Prinzipien selbst, sowie deren Integration in den allgemeinen Hormonhaushalt und in die untereinander verflochtenen physiologischen Prozesse des Gesamtorganismus überhaupt gerechnet werden muss, von der (verglichen mit der Effektivität an der Niere allerdings geringen) thyreogenen Beeinflussung des Na^+ -, K^+ - u. H_2O -Haushaltes in sämtlichen Geweben ganz abgesehen.

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

I.) Material und Methoden

a.) Tiere

Wir verwendeten 6 gesunde Albino-Kaninchen beiderlei Geschlechts mit einem durchschnittlichen Gewicht von 2.500 g.

Während der gesamten Versuchsdauer, einschließlich einer etwa 10-tägigen Eingewöhnungsperiode, wurden die Tiere einzeln in Automatik-Stoffwechselkäfigen (Fa. UNO, Zevenaar/Holland; Typ Bw2/3) gehalten und ausschließlich mit altromine " K " ad. lib. ernährt.

b.) Thyroxin

Verwendet wurde L-Thyroxin-Natrium der Firma Dr. Henning, Berlin ($C_{15} H_{10} NNaO_4$ -Molekulargewicht 798,68; H_2O -Gehalt: 7,53 %; L-3,5,3 Trijodthyronin-anteil: 0,3 %).

Es wurde als 0,0054 %ige neutrale Lösung (wässrig) in Form einer subcutanen Quaddel injiziert.

c.) Aldosteron

Verwendet wurde " Aldocorten " der Firma Ciba-Geigy/Wehr/Baden.

Zusammensetzung: Δ^4 -3,20-Dioxo-11 β , 18,21-dihydroxy-pregnen (d-Aldosteron) in wässriger Lösung.
Es wurde i.m. injiziert.

d.) Meßverfahren

An allen Harnproben wurde bestimmt:

- 1.) das Urinvolumen mit Meßzylinder auf 1 ml
Genauigkeit;
- 2.) die Elektrolyte Natrium, Kalium und Calcium
mit Hilfe des Flammenphotometers " Eppendorf ";
- 3.) Chlorid mit Hilfe des Chloridmeters (Typ " EEL "-
Chloridmeter), Firma Ima, Gießen;
- 4.) das anorg. Phosphat mit Hilfe des " Eppendorf-
Photometers " und mit " Asid-Reagentien ";
- 5.) die Osmolarität mit Hilfe des Osmometers
von Schulze.

An allen Serumproben wurden nach denselben Verfahren
bestimmt:

Natrium, Kalium, Calcium, Chlorid, anorg. Phosphat;
zusätzlich wurde die Gesamteiweißkonzentration nach
der " Mercotest-Gesamteiweiß-Biuretmethode ",
Firma Merck, Darmstadt, und der Hämatokritwert wie
üblich in heparinisierten Glaskapillarröhrchen ermittelt.

e.) Darstellung des Versuchsablaufs

Vor Versuchsbeginn wurden die Tiere 10 Tage lang zur Eingewöhnung in den Käfigen bei Trinkwasser und altromine "K"-Standardfutter ad. lib. gehalten.

Der Versuch selbst erstreckte sich über 39 Tage und gliederte sich in 6 Abschnitte (s. "Procedere").

A: 1. - 6. Tag "Kontrollperiode"

B: 7. - 14. Tag "Aldosteron-Periode"

7. u. 11. Tag Aldosteronapplikation
(0,05 mg/100 g Körpergewicht)

C: 15. - 21. Tag "Thyroxin-Periode"

täglich Thyroxinapplikation
(1 µg/100 g Körpergewicht)

D: 22. - 28. Tag "Zwischenperiode"

("post-Thyroxin-Periode")
(behandlungsfreies Intervall)

E: 29. - 35. Tag "Thyroxin Aldosteron-Periode"

täglich Thyroxinapplikation
(1 µg/100 g Körpergewicht)
und am 32. u. 35. Tag Aldosteronapplikation
(0,05 mg/100 g Körpergewicht)

F: 36. - 39. Tag "Nachperiode"

("post-Thyroxin Aldosteronperiode")
(behandlungsfreies Intervall).

f.) statistische Verfahren

- 1.) Graphische Darstellung der Meßwerte pro Variable und Versuchstag.
- 2.) Berechnung des Mittelwertes und der Standardabweichung für alle Variablen nach der Formel

Mittelwert

Standardabweichung:

$$\bar{x} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i$$

$$s = \sqrt{\frac{\sum x_i^2 - \frac{1}{n} (\sum x_i)^2}{n-1}}$$

- 3.) Zusammenfassung von je drei benachbarten Werten in den Versuchsphasen, in denen nach der pro-die-Darstellung tendentielle Kurvenverläufe beobachtet wurden.
- 4.) Doppelte Varianzanalyse zur Prüfung, ob im Verlauf des Versuchs sich die Variablen mehr als zufällig ändern.

Dabei ist der erste Faktor das Tier und

der zweite Faktor die jeweils gewerteten
Zeitpunkte.

Bei signifikanten oder auffälligen F-Werten Test nach Tukey zur Entscheidung, zwischen welchen Mittelwerten diese Signifikanzen liegen.

5.) Zur Prüfung, ob zwischen den Variablen und dem Körpergewicht Zusammenhänge bestehen, erfolgt die Berechnung des Korrelationskoeffizienten r .

Statistische Beurteilung:

Übersteigt der berechnete Prüfwert den für die Irrtumswahrscheinlichkeit von 1 % tabellierten Grenzwert, so ist der Unterschied statistisch signifikant.

Ist der berechnete Prüfwert kleiner als 1 %, aber grösser als oder gleich dem für 5 % Irrtumswahrscheinlichkeit tabellierten Grenzwert, so gilt der Unterschied als statistisch auffällig.

Ist der Prüfwert kleiner als der 5 %-Wert, so gilt der Unterschied als mutmaßlich zufallsbedingt und sachlich nicht vorhanden, oder aber an Hand der Stichprobenanzahl lässt sich kein Ergebnis sinnvoll formulieren.

" Procedere "

	Tag	Medikation	Urinchemie	Blutchemie
A	1	Ø	+	Ø
	2	Ø	+	+
	3	Ø	+	Ø
	4	Ø	+	Ø
	5	Ø	+	+
	6	Ø	+	Ø
B	7	+ Aldosteron	+	Ø +
	8	Ø	+	+
	9	Ø	+	Ø
	10	Ø	+	+
	11	+ Aldosteron	+	Ø +
	12	Ø	+	+
	13	Ø	+	Ø
	14	Ø	+	Ø
C	15	+ L-Thyroxin	+	+
	16	+ "	+	Ø
	17	+ "	+	Ø
	18	+ "	+	+
	19	+ "	+	Ø
	20	+ "	+	Ø
	21	+ "	+	+
D	22	Ø	+	Ø
	23	Ø	+	Ø
	24	Ø	+	Ø
	25	Ø	+	Ø
	26	Ø	+	Ø
	27	Ø	+	Ø
	28	Ø	+	Ø
E	29	+ L-Thyroxin	+	+
	30	+ "	+	Ø
	31	+ "	+	Ø
	32	+ L-Thyroxin und Aldosteron	+	++
	33	+ L-Thyroxin	+	+
	34	+ "	+	Ø
	35	+ L-Thyroxin und Aldosteron	+	++
F	36	Ø	+	+
	37	Ø	+	Ø
	38	Ø	+	Ø
	39	Ø	+	+

Zeichenerklärung für " Blutchemie " :

∅ = keine Blutabnahme

⊕ = Blutabnahme um 12⁰⁰ Uhr

⊕ ⊕ = Blutabnahme um 12⁰⁰ und 24⁰⁰ Uhr

∅ ⊕ = Blutabnahme um 24⁰⁰ Uhr

Abb 1

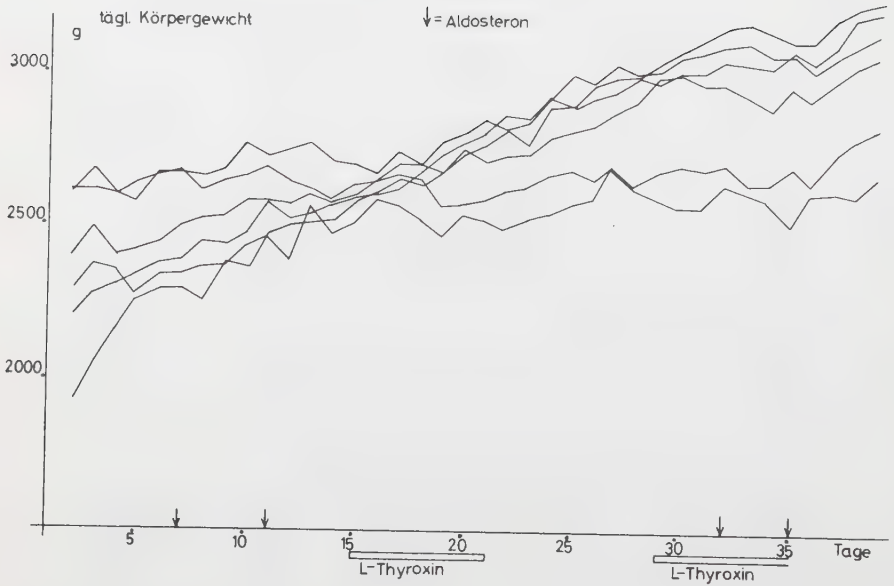


Abb. 2

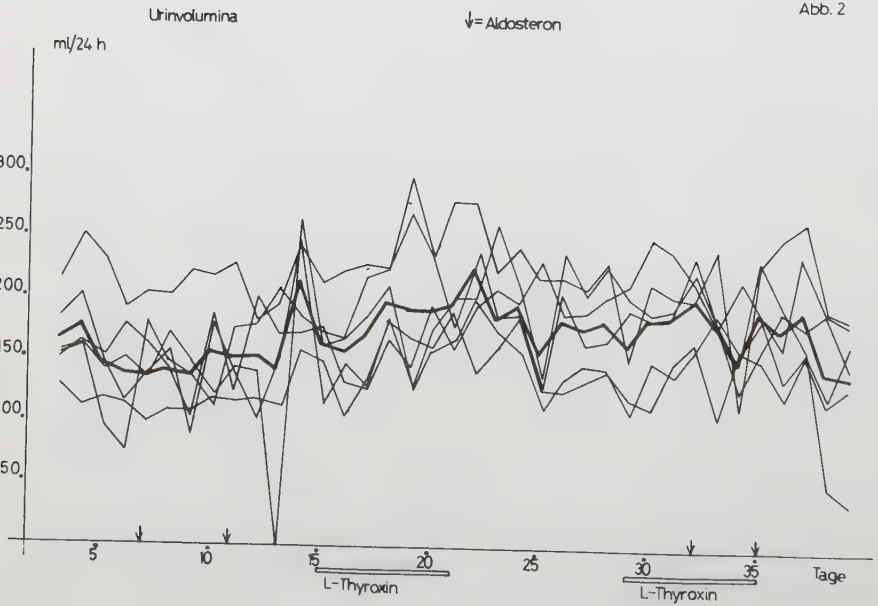


Abb. 3

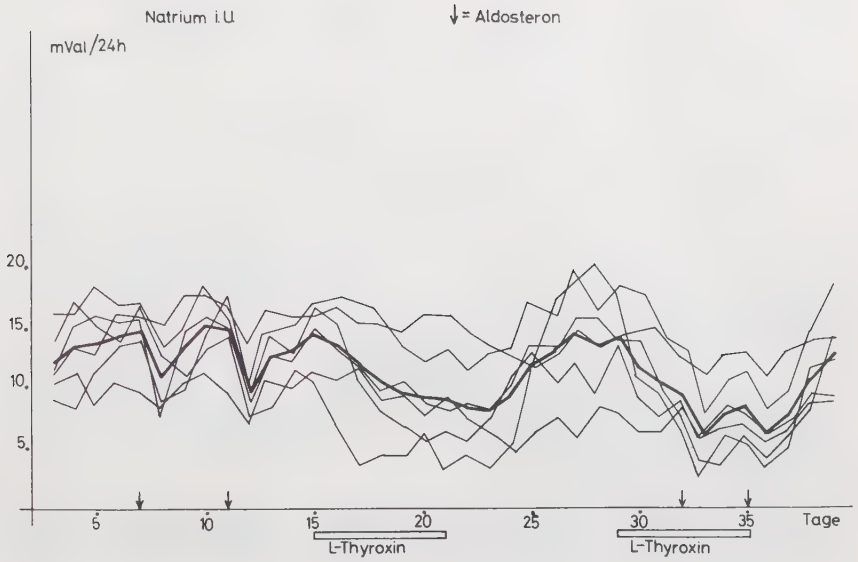


Abb. 4

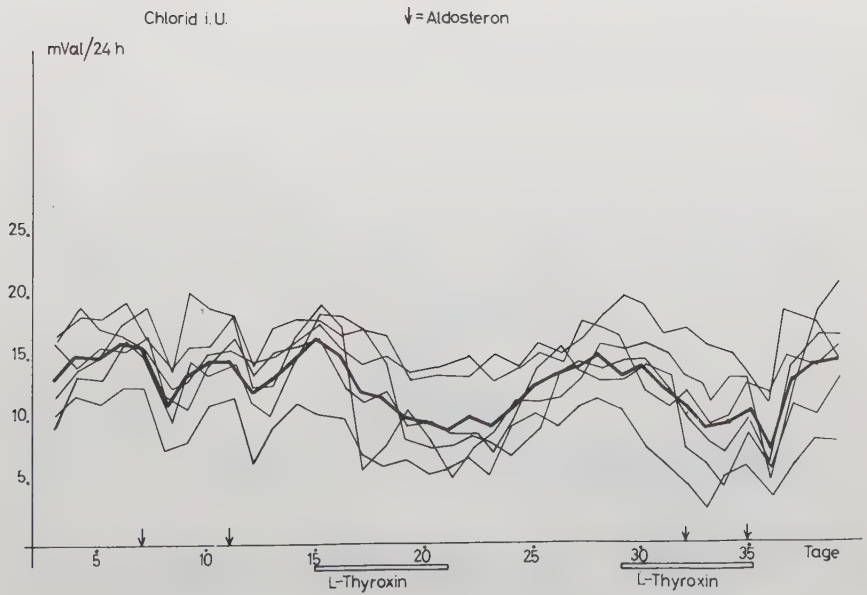


Abb. 5

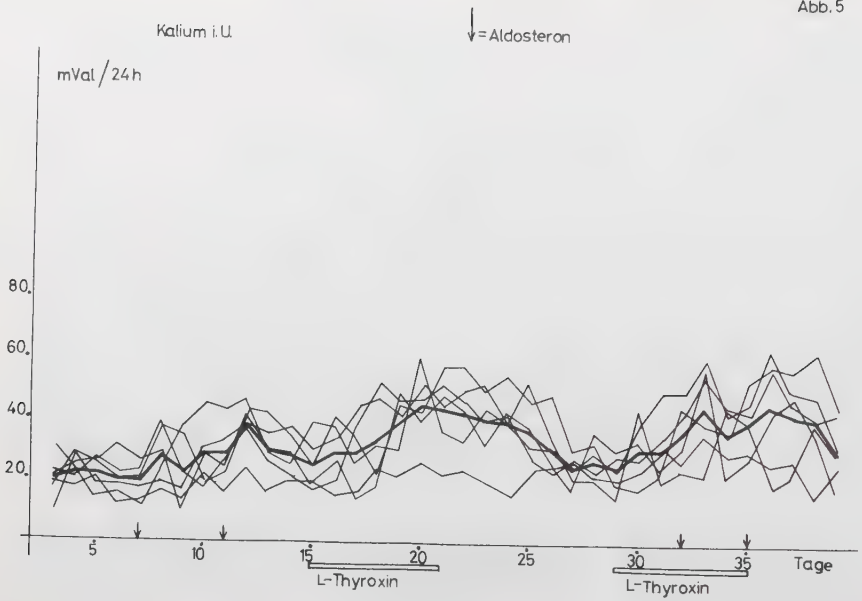


Abb. 6

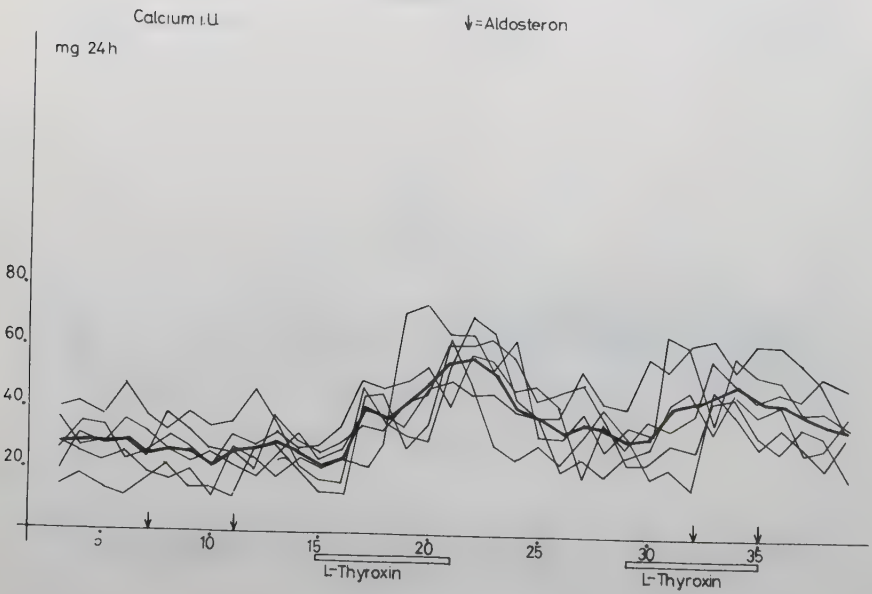


Abb. 7

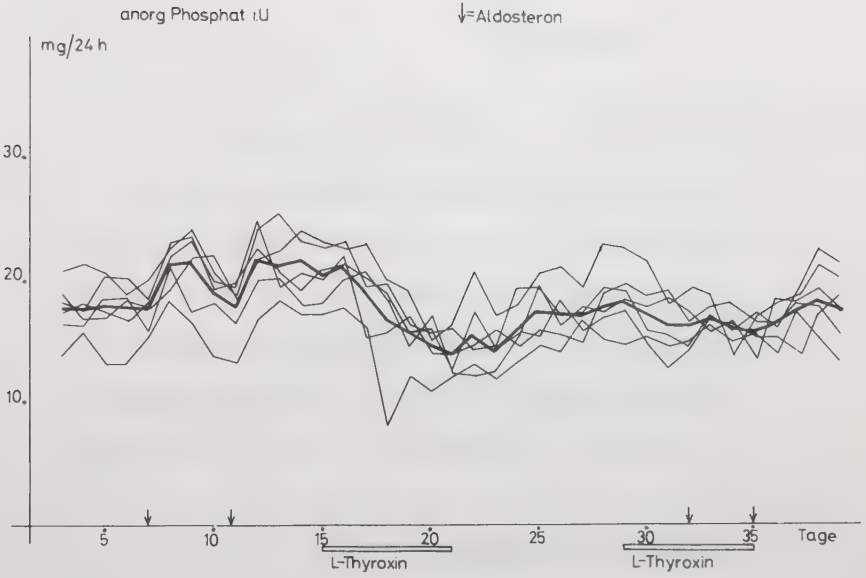
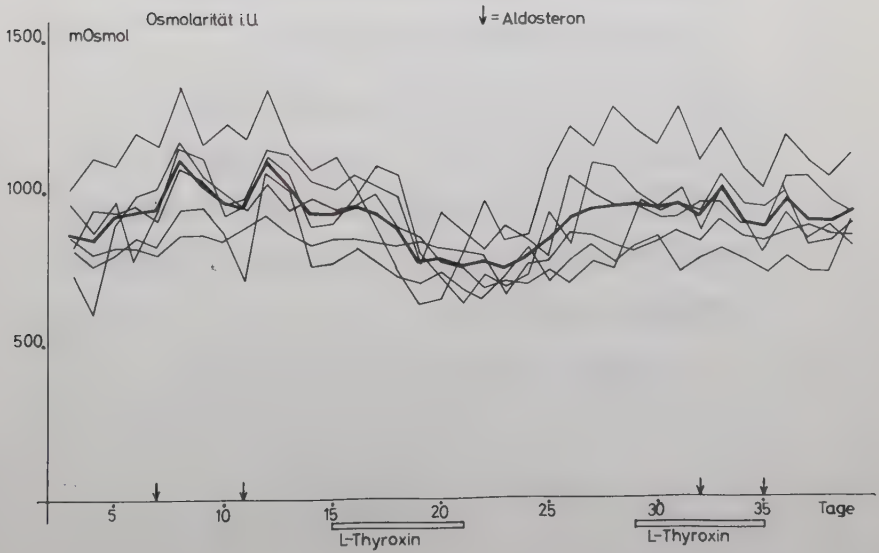


Abb. 8



C

ERGEBNISSE

I.) Ergebnisse der Urinuntersuchungen

Bei der Erörterung der Resultate wird zunächst von den Durchschnittswerten ausgegangen (Summe der Einzelwerte dividiert durch die Anzahl der Tiere).

Die so erreichte " Glättung " der erhaltenen Kurven gibt einen ersten anschaulichen Eindruck von den Änderungen der verschiedenen Parameter.

Untersucht werden soll:

a) die Wirkung von Thyroxin

b) die Wirkung von Aldosteron

(wobei Periode B (" Aldosteron-Periode ") und
Periode E (" Thyroxin Aldosteron-Periode ")
vergleichend gegenübergestellt werden.)

Über Thyroxin- und Aldosteronwirkungen sind bereits zahlreiche Arbeiten veröffentlicht worden, jedoch erscheint es nötig, auch bei unserem Versuch die Effekte der beiden Hormone einzeln zu studieren, um dann ihren Kombinations-effekt beschreiben zu können.

ad a) Wirkung von Thyroxin

Wir gingen davon aus, dass Thyroxin in den gegebenen Dosen keine Sofortwirkung hat, sondern nur über Tage hinweg seine Wirkung entfalten kann.

Aus diesem Grund und auch zur vereinfachten statistischen Darstellung fassten wir die Zeiträume, in denen wir einen auffälligen Effekt feststellten, in Gruppen zu je 3 hintereinanderliegenden Tagen zusammen und bildeten die Mittelwerte daraus.

(Im Folgenden mit t_1 bis t_7 bezeichnet.)

Es bedeuten:

t_1 =	4. - 6. Tag	keine Behandlung
t_2 =	9. - 11. Tag	keine Behandlung
t_3 =	19. - 21. Tag	Ende der " Thyroxin-Periode "
t_4 =	22. - 24. Tag	Beginn der " Zwischenperiode "
t_5 =	26. - 28. Tag	Ende der " Zwischenperiode "
t_6 =	30. - 32. Tag	" Thyroxin Aldosteron-Periode "
t_7 =	37. - 39. Tag	" Nachperiode "

Mit diesem Schema schalteten wir bewußt einen möglichen Aldosteroneffekt aus.

Tägl. Körpergewicht (Abb. 1)

Bei Versuchsbeginn hatten die Tiere ein Durchschnittsgewicht von 2.500 g.

Während des Versuchsablaufs war in jeder Phase der Behandlung (s.o.) eine Gewichtszunahme festzustellen. Am Ende des Versuchs, d.h. nach 39 Tagen, wiesen die Tiere ein durchschnittliches Körpergewicht von 3.000 g auf; dies bedeutet vorerst lediglich, dass es sich um Kaninchen handelte, deren Wachstum noch nicht abgeschlossen war.

Urinvolumina pro 24 Std. (Abb. 2 u. 9)

In Periode A (" Kontrollperiode ") und Periode B (" Aldosteron-Periode ") blieb die Urinausscheidung konstant.

Der geringe Anstieg der durchschnittlichen Diurese am 14. Tag ist unverkennbar darauf zurückzuführen, dass ein Tier am Vortag nicht ausgeschieden hatte bzw. kurz nach der Entleerung der Sammelgefäße, so dass sich bei diesem Tier die Urinmengen von zwei Tagen am 14. Tag addierten.

In Periode C (" Thyroxin-Periode ", s.o.) trat eine statistisch auffällige Erhöhung der gelösten Harnmenge gegenüber der " Kontrollperiode " auf, deren Maximum am 7. Tage nach Beginn der täglichen Thyroxinapplikation lag (Abb. 2), d.h. am Beginn der " Zwischenperiode " (t_4 in Abb. 9).

Während der " Zwischenperiode " D (s.o.) ging die Diurese fast völlig auf den mittleren Ausgangswert zurück.

In Periode E ("Thyroxin Aldosteron-Periode") zeigte sich wieder ein Diureseanstieg, der allerdings die Werte der Periode C bzw. das Maximum wie bei der 6-tägigen alleinigen Thyroxingabe nicht erreichte.

Ausserdem trat am Tage nach der ersten Aldosteronapplikation (32. Tag) eine deutliche Diuresehemmung auf, die sich nach einem weiteren Tag noch stärker ausprägte (bei gleichzeitiger Thyroxingabe).

Die zweite Gabe von Aldosteron am 35. Tag zeigte den Effekt nicht in derselben Deutlichkeit.

Am Ende des Versuchs lagen die Ausscheidungsmengen nur um durchschnittlich 8 ml über den Ausgangswerten der "Kontrollperiode".

Natrium (Abb. 3 u. 10)

Auf Aldosteron reagierten die Tiere in Periode B durchweg mit einer deutlichen Erniedrigung der Natriurese.

Jeweils zwei Tage nach einmaliger Aldosteronapplikation hatte die renale Na^+ -Elimination ihre ursprüngliche Höhe wieder erreicht.

In Periode C zeichnete sich bereits einen Tag nach erstmaliger Applikation von L-Thyroxin eine stetige, statistisch signifikante Reduktion der Natriumausscheidung ab.

Die maximale Antisalurese fiel erst auf den 2. Tag nach Beendigung der 7-tägigen Thyroxin-Injektionsserie (Periode D; "Zwischenperiode").

Gegen Ende der Periode D hatte sich die absolute Na-Ausscheidung pro die wieder normalisiert.
(siehe auch Legende zu Abb. 10)

Die Periode E brachte wieder einen Abfall des Natriums mit relativ kurzer Latenz.

Den Aldosterongaben am 32. u. 35. Tag folgten diesbezüglich verstärkte Effekte. Die niedrigste durchschnittliche renale Natriumausscheidung wurde am 33. Tag in der Periode E beobachtet. Der relative Natriumabfall in der täglichen Urinausscheidung nach Aldosteron in Periode E war geringer als unter alleiniger Gabe von Aldosteron während Periode B.

Nach Entzug der Präparate erreichten die Werte ihr Ausgangsniveau.

Chlorid (Abb. 4 u. 11)

Die Kurve der Chloridausscheidung folgt im wesentlichen jener von Natrium.

Kalium (Abb. 5 u. 12)

In Periode B setzte nach beiden Aldosterongaben eine deutliche Steigerung der Kaliurese ein.

Auch während der Periode C war eine stetig ansteigende Kaliumausscheidung mit Maximum am 5. Tag festzustellen:
Abb.: 12: t_3 (Ende Periode C) und t_4 (Anfang Periode D) sind im Vergleich zur " Kontrollperiode " und " Aldosteron-Periode " signifikant erhöht.

Während Periode D fiel die renale K^+ -Elimination kontinuierlich ab; 5 Tage nach Beendigung der Thyroxinapplikation waren die Ausgangswerte annähernd erreicht.

Periode E war charakterisiert durch einen erneuten signifikanten Anstieg der Kaliurese, die bei drei Tieren unter Aldosteron sogar noch das Niveau in Periode C übertraf.

Der Gesamtdurchschnitt der Kaliumausscheidung überstieg jedoch nicht die Werte aus Periode B.

Nach Absetzen aller Präparate (Periode F) sank die Kaliurese ab, jedoch wurden bis zum Ende des Versuchs die Kontrollwerte nicht erreicht (Abb. 5).

Am 39. Tag war die Kaliurese immer noch um durchschnittlich 10 mVal/die erhöht.

Calcium (Abb. 6 u. 13)

Aldosteron ließ in Periode B die tägliche Calciumausscheidung unbeeinflusst.

Periode C ließ eine signifikante Erhöhung der Calciumausscheidung erkennen, wobei die Werte am 7. Tag nach Beginn der Behandlung ihr Maximum erreichten.

(Ein Tier hatte bereits nach 4 Tagen sein Maximum der Calciumausscheidung; auch in Periode E zeigte dieses eine geringere Latenz als die übrigen Tiere)

Während der " Thyroxin Aldosteron-Periode "

(Periode E) zeigte sich in statistischer Hinsicht eine auffällige Steigerung der Calciausscheidung (Abb. 6 und 13).

Auch bei Calcium blieben die Werte bei Versuchsende über dem Niveau der " Kontrollperiode ".

anorg. Phosphat (Abb. 7 u. 14)

Die Zufuhr von Aldosteron in Abschnitt B erzeugte eine verstärkte Phosphaturie. Mit einer Latenz von drei Tagen fiel die renale Phosphatausscheidung in Periode C stetig ab, bis zur Beendigung der Thyroxin-Medikation, an der signifikant erniedrigte Werte im Vergleich zur " Kontrollperiode " vorlagen (Abb. 7 u. 14).

Innerhalb kurzer Frist wurden wieder die Ausgangswerte erreicht.

Das Verhalten der Phosphatelimination in Periode E unterschied sich grundsätzlich von dem in Periode C.

Die Reduktion der Phosphatausscheidung war in Periode E weit geringer, und ein (eventuell relativer) Anstieg nach Aldosteron war nicht festzustellen.

Osmolarität (Abb. 8 u. 15)

Auch hier zeigten die (einmaligen) Gaben von Aldosteron in Periode B einen deutlichen Effekt: jeweils einen Tag nach Aldosteronapplikation stieg die Urinosmolarität um durchschnittlich 150 mOsmol an.

In Periode C begann die Osmolarität nach drei Tagen abzusinken und erreichte am Ende der " Thyroxin-Periode " ihr Minimum, das für drei weitere Tage nach Absetzen von Thyroxin bestehen blieb.

Dieses Minimum lag im Bereich einer statistischen Signifikanz, verglichen mit den Osmolaritätsmessungen der " Kontrollperiode ". (Abb. 8 u. 15)

Bis zu Beginn der Periode E hatten die osmolaren Konzentrationen des Urins die ursprüngliche Höhe wieder erreicht.

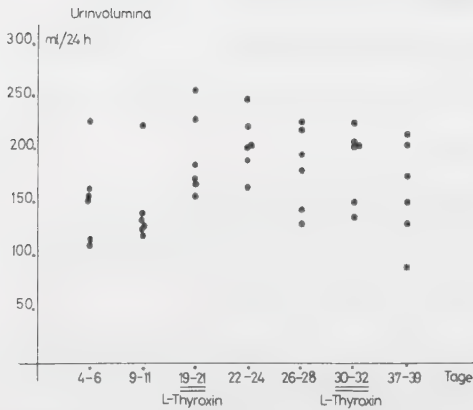
In Periode E ergab sich keine solch ausgeprägte Veränderung bezüglich des Abfalls der Harnosmolarität.

Noch ehe, nach Erfahrungen aus Periode C, die Thyroxinwirkung einsetzen konnte, kam es zur Erhöhung der Harnosmolarität unter Aldosteronapplikation, die aber nicht die Werte der Periode B erreichte.

Auch war der relative Osmolaritätsanstieg geringer, jedoch immer noch statistisch auffällig.

In Periode F lagen die Werte leicht über dem Ausgangsniveau.

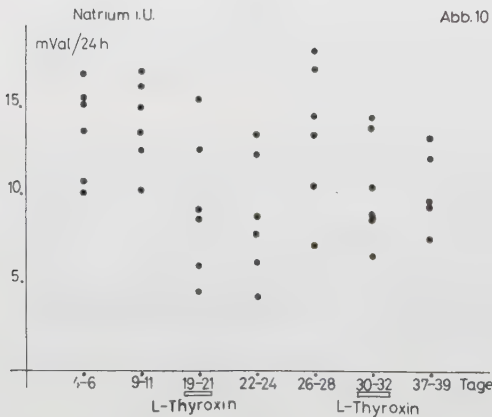
Abb. 9



Urinvolumina

Der Anstieg der Diuresis in Bezug auf die Ausgangswerte ist auffällig in t_4 . In den Zeitabschnitten t_8 und t_7 trat keine markante Änderung des Diuresegrades gegenüber den Meßergebnissen der "Kontrollperiode" auf.

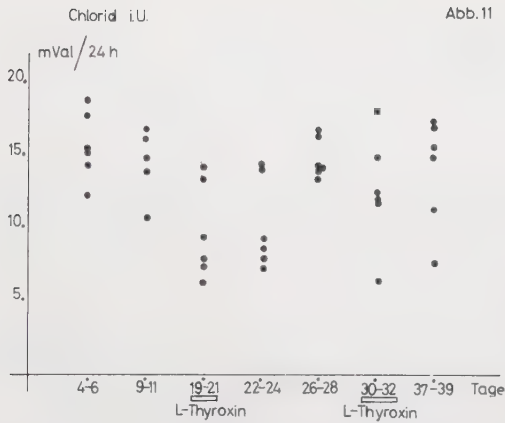
Abb. 10



Natrium i.U.

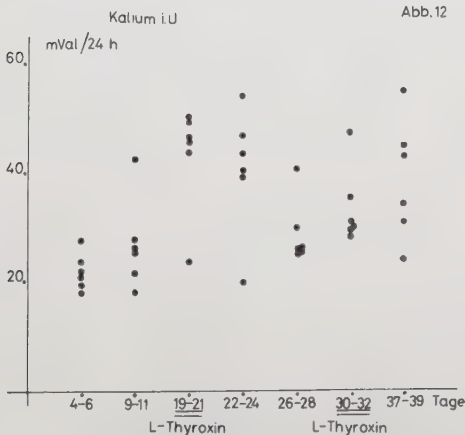
Nach Bestimmung der Natriumkonzentration im 24 Std.-Urin von t_3 und t_4 ließ sich ein signifikanter Abfall der Natriumausscheidung, verglichen mit den Werten der "Kontrollperiode" (t_1), feststellen. Die Differenzen lagen bei 4,3 bzw. 4,9 mVal/24 Std.

Nach Absetzen von Thyroxin (t_5) trat eine fast vollständige Normalisierung ein, d.h., der Natriumgehalt des 24 Std.-Urins war fast gleich dem Gehalt während t_1 .



Chlorid i.U.

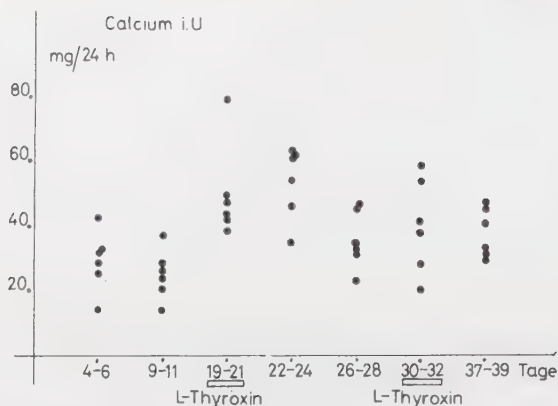
Messungen der Chloridkonzentrationen der 24 Std.-Urinmengen während t_3 und t_4 ließen eine auffällige Verminderung der Chloridausscheidung im Vergleich zu den Ausgangswerten erkennen.



Kalium i.U.

In den Zeiträumen t_3 , t_4 und t_7 war die tägliche Kaliumausscheidung im Vergleich zu t_1 ("Kontrollperiode") und t_2 ("Aldosteron-Periode") signifikant erhöht. Statistisch auffällig war die Suppression der täglichen Kaliumausscheidung zwischen der "Thyroxin-Periode" (t_3) und der "Zwischenperiode", dem behandlungsfreien Intervall (t_5).

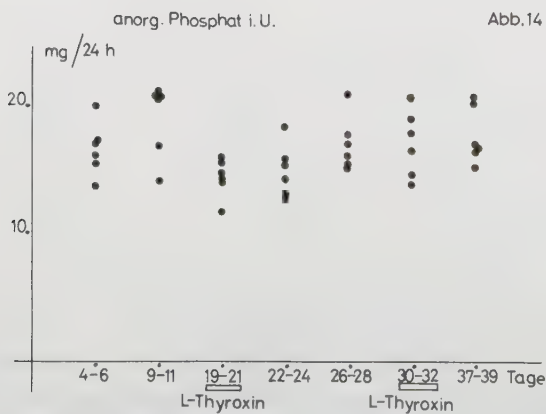
Abb.13



Calcium i.U.

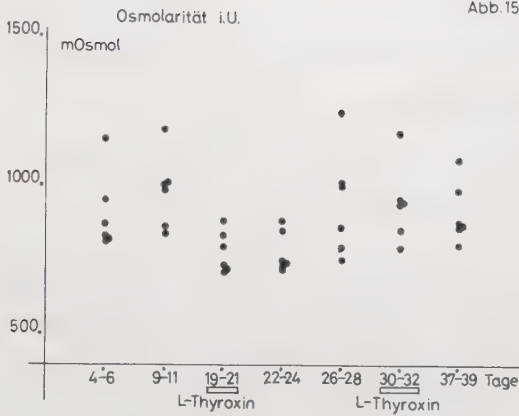
Ähnlich wie bei Kalium zeigten sich auch bei der Calciumausscheidung während den Zeiträumen t_3 und t_4 signifikante Unterschiede der täglichen Ausscheidungen im Vergleich zu t_1 und t_2 . Dabei lagen die durchschnittlich ausgeschiedenen Calciummengen während t_3 um 20,0, während t_4 um 23,3 mg/24 Std. höher als die gemessenen Werte bei t_1 . Nach Absetzen von Thyroxin (t_5) trat ein statistisch auffälliger Abfall der Calciumausscheidung ein, verglichen mit Zeitraum t_4 .

Abb.14



anorg. Phosphat i.U.

Die Ausscheidung von anorg. Phosphat war während der "Thyroxin-Periode" (t_3) und der "Zwischenperiode" (t_4) signifikant erniedrigt im Vergleich mit t_2 . Nach Absetzen von Thyroxin stiegen die Phosphatwerte im Urin der Tiere wieder auf die Ausgangswerte der "Kontrollperiode" an.



Osmolarität i.U.

Während der "Thyroxin-Periode" (t_3) und der sich unmittelbar daran anschließenden "Zwischenperiode" (t_4) zeigten sich Osmolaritätssenkungen von 210 bzw. 211 mOsmol im Vergleich zur Aldosteronperiode (t_2).

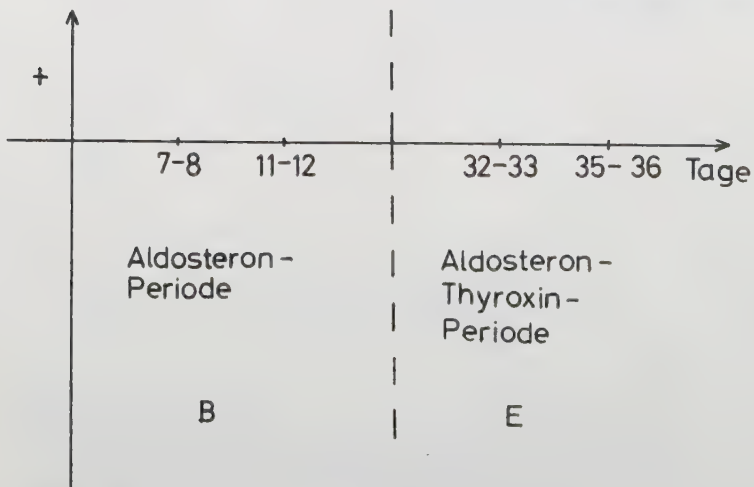
Am Ende des Versuchs trat eine Normalisierung ein; die Werte von Zeitraum t_7 differierten nur um 7 mOsmol mit den Ausgangswerten von t_1 .

ad b) Wirkung von Aldosteron

Zur Verdeutlichung der alleinigen Aldosteronwirkung und dessen Wirkung in Verbindung mit Thyroxin bildeten wir die Differenzen zwischen den einzelnen gemessenen Werten am Tage der Aldosterongabe und den entsprechenden Werten des darauffolgenden Tages.

Die Differenzen von Tag 7 und Tag 8 bzw. zwischen Tag 11 und Tag 12 (in Periode B) zeigen uns die Änderungen während alleiniger Aldosteronapplikation, die Differenzen der Messwerte von den Tagen 32 und 33 bzw. 35 und 36 (in Periode E) geben uns Aufschluß über das Ausmaß der Wirkung von Aldosteron auf Tiere, die mit Thyroxin vorbe-handelt sind.

Die Differenzen wurden wie folgt in ein Diagramm einge-tragen:



Liegen die Differenzen im positiven Bereich, so bedeutet dies einen Abfall der gemessenen Größen unter Aldosteron, liegen sie im negativen Bereich, handelt es sich um einen Anstieg.

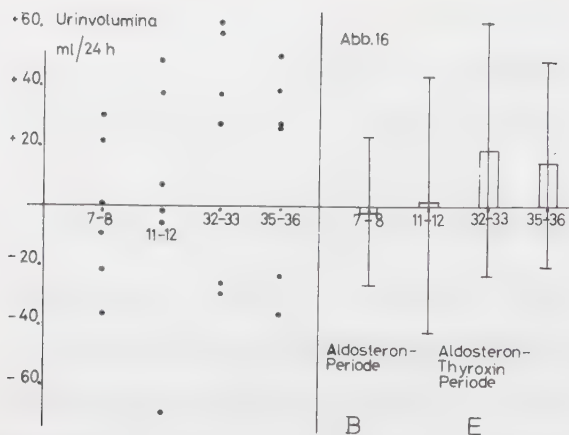
Bei Werten, die auf der Nulllinie liegen, tritt kein Effekt ein.

Selbstverständlich stellen diese Werte keine ausgeschiedenen Tagesmengen dar, sondern beinhalten die Größenänderung zweier Meßwerte zwischen zwei aufeinanderfolgenden Tagen.

Neben den Einzeldarstellungen der Differenzen bei jedem Tier, die bei einigen Parametern, wie Urinvolumina und Calcium äußerst uneinheitlich ausfielen, stellten wir die Mittelwerte der Differenzen in Form von Säulen dar.

Ausserdem tragen wir die mittlere Standardabweichung in der üblichen Form in die Säulendiagramme ein.

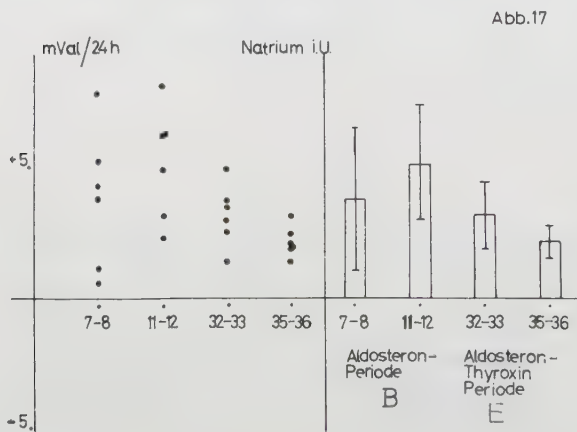
Eine zusammenfassende Tabelle zeigt die Differenzen in Zahlen im Anschluß.



Urinvolumina

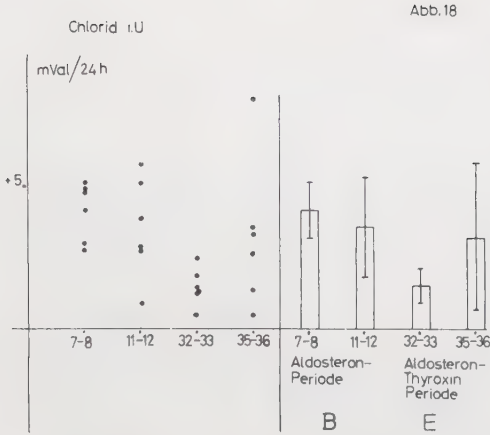
Eine einheitliche Tendenz ließ sich nicht feststellen.

In Abschnitt B zeigten einige Tiere eine vermehrte, andere eine verminderte Diurese. Die Diureseminderung in Abschnitt E um durchschnittlich 18 ml am 33. Tag und 14 ml am 36. Tag wird nur durch vier Tiere hervorgerufen, die beiden übrigen Tiere zeigten einen Anstieg der Diurese, so dass sich in statistischer Hinsicht keine eindeutige Aussage machen läßt.



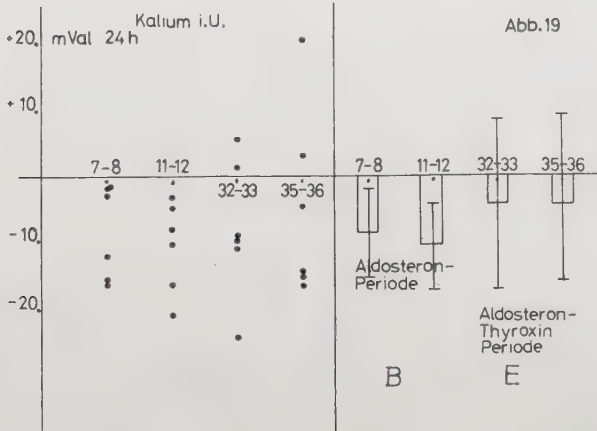
Natrium i.U.

Während in der B-Periode nach Aldosterongabe durchschnittlich 4-5 mVal Natrium pro Tag weniger ausgeschieden wurde, betrug der Abfall der Natriumausscheidung nach Aldosterongabe unter Thyroxin in Abschnitt E nur 2 und 3 mVal/die.



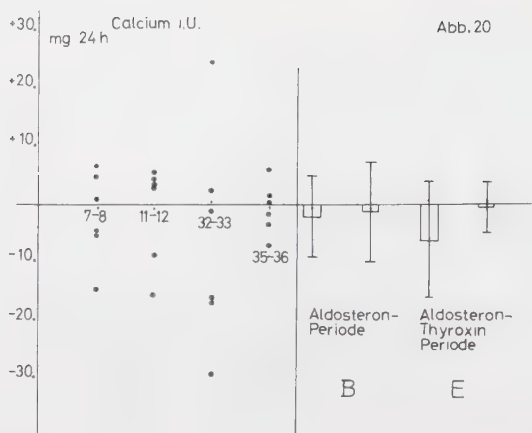
Chlorid i.U.

Die Schwankungen in der Chloridausscheidung der Tiere verhielten sich ähnlich wie bei Natrium.



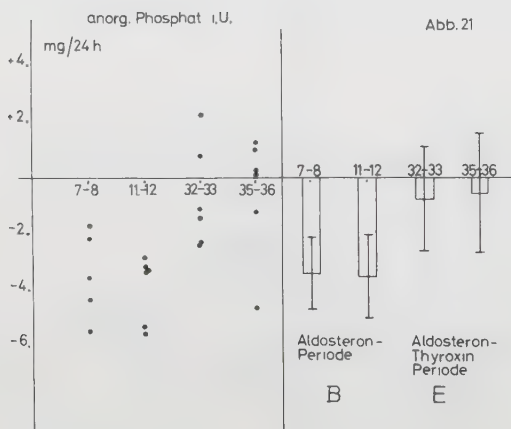
Kalium i.U.

In Abschnitt B ließ sich ein Anstieg der Kaliumrese um ca. 10 mVal/die feststellen, E hingegen zeigte diesen Effekt nicht so deutlich. Zwei Tiere schieden sogar an dem Tage nach der Aldosterongabe weniger Kalium aus. Die durchschnittliche Kaliumausscheidung lag nur bei 4,5 mVal/die.



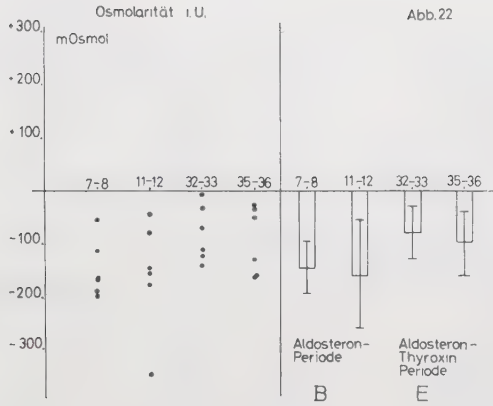
Calcium i.U.

Die Tiere reagierten nicht einheitlich, so dass eine signifikante Änderung der Calciumausscheidung weder in B noch in E auftrat.



anorg. Phosphat i.U.

Eine vermehrte Phosphatausscheidung nach Aldosterongabe war bei allen Tieren in Abschnitt B festzustellen. Im Durchschnitt wurden 3,5 mg/die mehr ausgeschieden. In Abschnitt E hatte Aldosteron in Kombination mit Thyroxin eine weitaus geringere und differierende Wirkung. So lag die durchschnittliche Mehrausscheidung von anorg. Phosphat nur bei 0,5 mg/die. Diese Hemmung der Ausscheidung unter Thyroxin ist statistisch signifikant.



Osmolarität i.U.

Aldosterongabe erzeugte bei den Tieren in Abschnitt B einen durchschnittlichen Konzentrationsanstieg von 150 mOsmol, während in Abschnitt E nur eine Differenz von 80 am 33. und 96 am 36. Tag vorlag.

Tabelle

B

" Aldosteron-Periode "

Vergleich: 7./8. Tag

	7. Tag	8. Tag	Differenz	Vorzeichen
Urinvol. (ml/24 h)	139	141	2	-
Natrium (mVal/24 h)	14,9	11,2	3,7	+
Chlorid (mVal/24 h)	15,4	11,2	4,2	+
Kalium (mVal/24 h)	20,1	28,6	8,5	-
Calcium (mg/24 h)	25,7	27,7	2,0	-
anorg.Phosphat (mg/24 h)	18,6	22,0	3,4	-
Osmolarität (mOsmol/l)	941	1090	149	-

Vergleich: 11./12. Tag

	11. Tag	12. Tag	Differenz	Vorzeichen
Urinvol. (ml/24 h)	157	156	1	+
Natrium (mVal/24 h)	15,2	10,1	5,1	+
Chlorid (mVal/24 h)	14,9	11,3	3,6	+
Kalium (mVal/24 h)	29,2	39,8	10,6	-
Calcium (mg/24 h)	26,4	27,8	1,4	-
anorg.Phosphat (mg/24 h)	18,6	22,1	3,5	-
Osmolarität (mOsmol/l)	962	1121	159	-

E

" Thyroxin-Aldosteron-Periode "

Vergleich: 32./33. Tag

	32. Tag	33. Tag	Differenz	Vorzeichen
Urinvol. (ml/24 h)	209	190	19	+
Natrium (mVal/24 h)	9,9	6,8	3,1	+
Chlorid (mVal/24 h)	11,1	9,6	1,5	+
Kalium (mVal/24 h)	39,2	43,5	4,3	-
Calcium (mg/24 h)	42,9	48,9	6,0	-
anorg.Phosphat (mg/24 h)	18,3	19,0	0,7	-
Osmolarität (mOsmol/l)	897	977	80	-

Vergleich: 35./36. Tag

	35. Tag	36. Tag	Differenz	Vorzeichen
Urinvol. (ml/24 h)	201	187	14	+
Natrium (mVal/24 h)	8,8	6,7	2,1	+
Chlorid (mVal/24 h)	10,8	7,5	3,3	+
Kalium (mVal/24 h)	40,0	47,0	4,7	-
Calcium (mg/24 h)	42,9	43,7	0,8	-
anorg. Phosphat (mg/24 h)	18,0	18,5	0,5	-
Osmolarität (mOsmol/l)	835	931	96	-

Die Korrelationsberechnungen konnten bei den vorliegenden Ergebnissen vernachlässigt werden, da sich in keiner Form zwischen den einzelnen Parametern eindeutige Zuordnungsmöglichkeiten zeigten.

II.) Ergebnisse der Serumuntersuchungen.

Gesamteiweiß i.S. (Abb. 23)

Das Gesamteiweiß war lediglich am Ende der " Thyroxin-Periode " leicht erniedrigt.

Besonders unter Aldosteron-Applikation in Abschnitt E (" Thyroxin-Aldosteron-Periode ") zeigte sich ein auffälliger Abfall.

Hämatokritwert (Abb. 24)

In Abschnitt B (" Aldosteron-Periode ") am 12. Tag, d.h., ein Tag nach der Aldosteronapplikation, war eine Reduktion des Hämatokritwertes um durchschnittlich 3 % festzustellen. Auch in Abschnitt E (" Thyroxin-Aldosteron-Periode ") war ein ähnliches Resultat zu beobachten.

anorg. Phosphat i.S. (Abb. 29)

Sowohl im Zeitraum B (" Aldosteron-Periode ") als auch im Zeitraum E (" Thyroxin-Aldosteron-Periode ") war der Abfall der Phosphatkonzentration im Serum offensichtlich nur aldosteronbedingt. Es scheint, als ob Thyroxin in Abschnitt E das Absinken der Phosphatkonzentration hemmt.

Calcium i.S. (Abb. 28)

Hier trat der maximale Effekt in unserem Versuch in Periode E ("Thyroxin-Aldosteron-Periode") auf.

Die Calciumkonzentration sank um ca. 1 mg % unmittelbar nach Aldosterongabe.

Bei Natrium, Chlorid und Kalium waren die Konzentrationsänderungen so minimal, dass man von einer eingehenden Beschreibung absehen kann (Abb. 25, 26, 27).

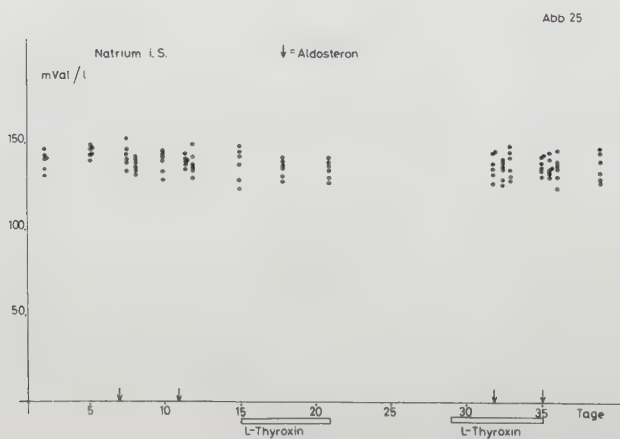
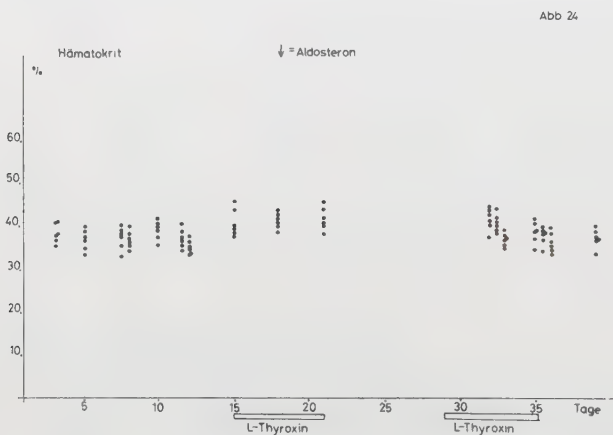
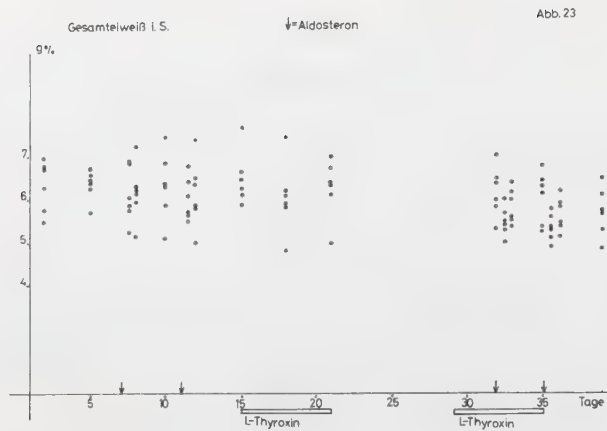


Abb. 26

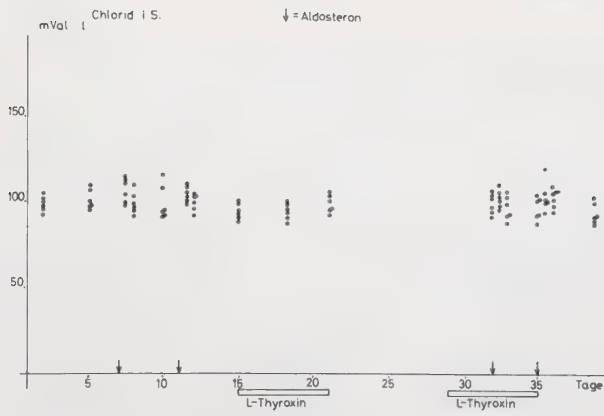


Abb. 27

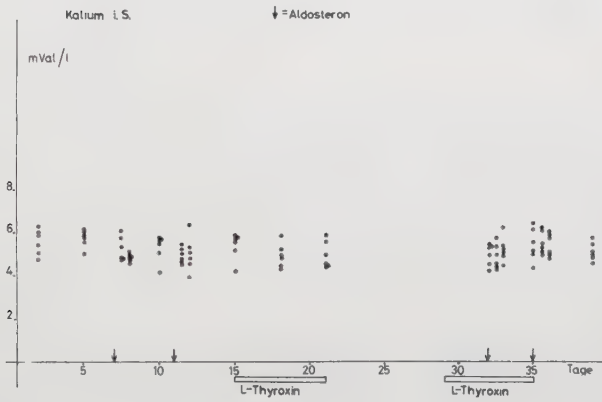


Abb. 28

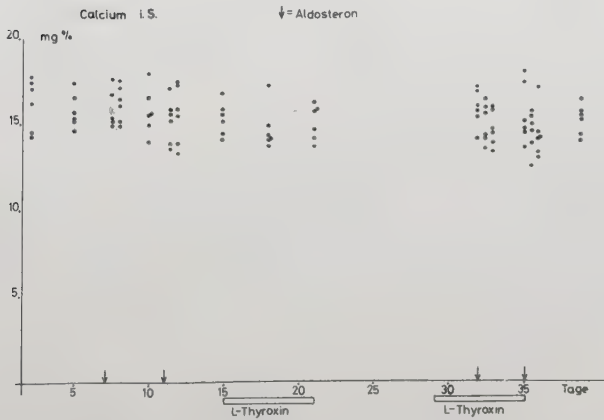


Abb 29

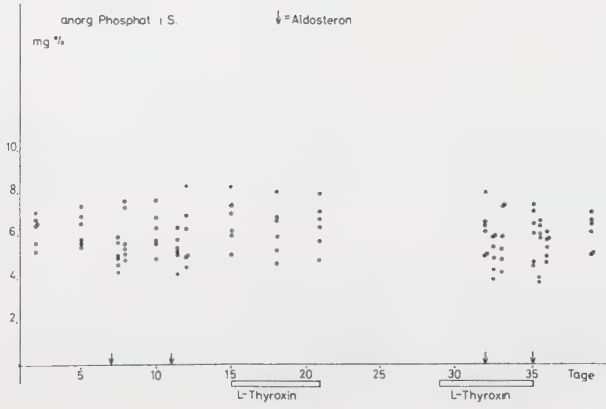
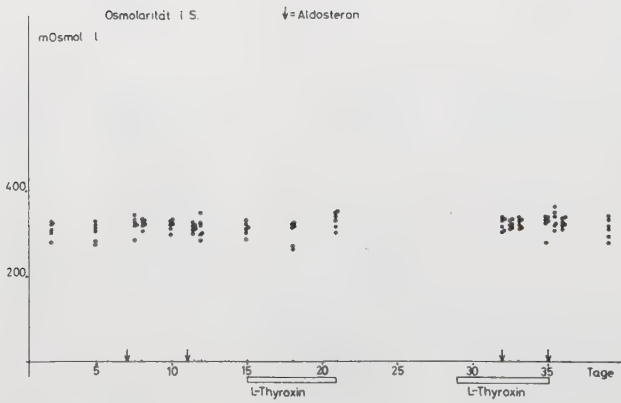


Abb. 30



D

DISKUSSION

An Abb. 3 läßt sich eine Diuresesteigerung bei Kaninchen nach Thyroxin-Applikation ablesen, wenn auch nicht in der quantitativen Ausprägung, wie sie z.B. PITT-RIVERS (20) oder RODECK (21) 1959 beim euthyreoten Patienten beschrieben haben und wie sie beim Menschen regelmäßig und an verschiedenen Versuchstieren festgestellt worden ist.

Sie lag hier mit ihrem Maximum am 7. Tage um 20 % über den Ausgangswerten.

In der " Thyroxin-Aldosteron-Periode " zwischen dem 29. und dem 35. Tag wurde dieser Thyroxineffekt durch Aldosteron offenbar hemmend beeinflußt (Abb. 2) : die nach Aldosterongabe erhaltenen 24 Std.-Urinmengen waren im Vergleich zum Vortage reduziert (Abb. 16).

Eine Diureseminderung war bei alleiniger Aldosteronanwendung (Normaltiere) in Abschnitt B (" Aldosteron-Periode ") jedoch nicht zu beobachten.

Durch Steigerung des medullären Plasmastromes mit Reduktion der interstitiellen und intravasalen osmolaren Konzentration in der Nierenpapille und konsekutiver Modifizierung der Bedingungen des " Haarnadelgegenstromprinzips " greift Thyroxin in den renalen Konzentrationsmechanismus ein (im Sinne einer Diuresesteigerung).

Zusätzlich ist eine medulläre Vasodilatation wahrscheinlich, durch die aktiv ins Mark transportierte Na^+ - und Cl^- -Ionen osmotisch relativ weniger stark ins Gewicht fallen (24, 30).

Ein weiterer Faktor für die Minderung der renalen Konzentrationsfähigkeit ist durch die Suppression der ADH-Inkretion bei erhöhtem Herzzeitvolumen gegeben (16), so dass es im distalen Tubulus durch Einschränkung der osmotischen Wasserrückdiffusion zur sogenannten Wasserdurese kommt.

Bei der Besprechung der Aldosteronwirkung soll zunächst auf die Gemeinsamkeiten mit den Thyroxin-Effekten im Wirkungsspektrum eingegangen werden.

1.) Wirkung auf den Wasserhaushalt:

Die Regulation des Wasserhaushaltes durch Aldosteron setzt dann ein, wenn sich Flüssigkeitsverschiebungen vom Intra-vasalraum in den Extravasalraum (evtl. mit Wasserverlust des Gesamtorganismus) bzw. IZR oder umgekehrt ergeben. Dabei kommt es im ersten Falle (Hypovolämie) zur verstärkten tubulären Natriumrückresorption mit konsekutiver Wasserrückresorption (und zur erhöhten Kaliumsekretion) (23). Im zweiten Falle (Hypervolämie) wird infolge verminderter Aldosteroninkretion vermehrt Natrium und Wasser renal ausgeschieden.

Der Organismus versucht somit, durch (sekundären) " Hyperaldosteronismus " einen Natrium- und Wasserverlust einerseits, durch (sekundären) " Hypoaldosteronismus " andererseits eine Natrium- und Wasserüberschwemmung zu verhindern, d.h. letztlich das Extrazellulärvolumen konstant zu halten, und zwar hauptsächlich im Interesse der Normovolämie.

Aldosteron wirkt direkt auf die Regulation des Elektrolythaushalts und -gleichgewichts und damit indirekt auf den Wasserhaushalt.

2.) Tubulärer Angriffspunkt:

Nach BARTTER (24) findet der Austausch von Natrium gegen Wasserstoff in den proximalen Tubuli, der Austausch von Natrium gegen Kalium in den distalen Tubuli statt.

Die unter anderen mit Hilfe der " stop-flow "-Methode nach MELVIN u. Mitarb. durchgeführten Untersuchungen von MOREL, NICHOLSON u. Mitarb. sprechen eher für einen Angriffspunkt des Aldosterons im proximalen, diejenigen von VANDER u. Mitarb. (32) und VESIN für einen solchen im distalen Tubulus der Niere.

Aufgrund einer Vielzahl von Untersuchungen und Beobachtungen (17, 19), z.B. karyometrischen Bestimmungen der Tubuli und der Sammelrohre nach Aldosterongabe über längere Zeit von MERKLE, WARDEH und PETER ist heute der Angriffspunkt des Aldosterons in den distalen Tubulus und in die Sammelrohre zu verlegen.

a) Nach BARTTER (25) ist der auslösende Reiz für die Aldosteronsekretionssteigerung der Abfall des Pulsdrucks der art. carot. comm.

Für die Suppression der Aldosteronsekretion ist nach FARELL (13) die Dehnung des rechten Vorhofs verantwortlich.

b) Kalium ist ein wichtiger Faktor bei der Regulation der Aldosteronausschüttung.

Schon geringgradige Kaliumerhöhungen im Serum rufen einen erhöhten Aldosteronspiegel hervor (17); ebenso wirkt sich eine Erniedrigung des Natrium-Kalium-Quotienten aus.

3.) Wechselbeziehungen zwischen Aldosteron und Stoffwechsel:

Die Stimulation z.B. des tubulären Natriumtransports durch Aldosteron findet nur dann statt, wenn spezifische energieliefernde Substrate zur Verfügung stehen wie Pyruvat und Acetacetat.

Aus Hemmversuchen mit Antibiotika kann geschlossen werden, dass die Wirkung von Aldosteron auf den transmembranösen Natriumtransport durch Synthese einer DNS-abhängigen RNS vermittelt wird. Unter Einfluß dieser RNS wird ein kurzlebiges spezifisches Eiweiß synthetisiert, das den Eintritt von Natrium in die Zelle ermöglicht.

Osmolaritätsbestimmungen im Urin zeigen im Vergleich zu den Kontrollwerten ein Absinken der Elektrolytgesamtkonzentration nur um ca. 150 mOsmol/l auf ca. 750 mOsmol/l während der Thyroxinbehandlung (Abb. 8 u. 15).

Würde es sich um eine Wasserdurese handeln, müsste die Harnolmolarität wesentlich geringer sein und im Extremfall sogar unter Plasmatisotomie abfallen.

Die Konzentrationen der einzelnen gemessenen Parameter änderten sich im Serum allenfalls minimal.

Von den bekannten Faktoren der Aldosteronsekretionsregulation ist nur die intravasale Volumenzunahme durch das Absinken des Gesamteiweiß und des Hämatokritwertes gekennzeichnet; Natrium und Kalium, zwei der wichtigsten Regulationsfaktoren, waren im Serum annähernd konstant (Abb. 25 u. 27).

Zwar wurde eine Steigerung der Aldosteronsekretion bei Patienten mit Diabetes insipidus renalis beobachtet, obwohl

die Natriumkonzentration im Serum, durch den Verlust von freiem Wasser bedingt, erhöht war; und andererseits geht das SCHWARZ-BARTTER-SYNDROM mit einer paradoxen Suppression der Aldosteronsekretion bei gesenktem Natriumspiegel und ADH-Hypersekretion einher.

Ob jedoch auch in unserem Versuchsansatz paradoxe Regulationsmechanismen bezüglich der Aldosteronsekretion in Frage kommen, kann nur durch Aldosteronbestimmungen im Plasma entschieden werden.

Die im Serum gemessenen Veränderungen lassen erkennen, dass die applizierten Thyroxinmengen einerseits zu gering waren bzw. zu kurzfristig gegeben wurden, um, wie dies von unphysiologisch hohen Thyroxindosen bekannt ist, im Serum einschneidende Änderungen der Elektrolytkonzentrationen hervorzurufen; andererseits waren sie aber ausreichend, um eine mäßiggradige Hypervolämie (und eine Nierenwirkung) hervorzurufen.

Bis zum Beweis des Gegenteils, d.h., einer " paradoxen " Aldosteronreaktion, darf jedenfalls von der Vermutung eines thyroxinbedingten Hypoaldosteronismus ausgegangen werden, nachdem Hypervolämie die Aldosteroninkretion physiologischlicherweise herabsetzt.

Ein sich verstärkender Effekt bei der Kombination von Thyroxin und Aldosteron in Bezug auf die Drosselung der Natriurese, d.h. aber auf die Verstärkung der Natriumrückresorption, läßt sich in der Tat einwandfrei feststellen (Abb. 3).

Ebenso verhält es sich mit der Steigerung der Kaliurese unter Kombination der beiden Hormone (Abb. 5).

Zunächst ist also festzustellen, dass Thyroxin und Aldosteron

- a) " synergistisch " wirken hinsichtlich der Ausscheidung von Natrium, Chlorid und Kalium und
- b) " antagonistisch " bezüglich Diurese und Osmolarität (und Phosphatausscheidung).

(Dies steht, bis auf die auffällige Hyperphosphaturie, in Einklang mit früheren Untersuchungen.)

Der Angriffspunkt des Aldosterons ist zweifelsfrei im distalen Tubulus und in den Sammelrohren lokalisiert.

ad a) Entweder greifen Thyroxin und Aldosteron mit selber Tendenz in identische oder in unterschiedliche biochemische/physiologische Abläufe ein (oder Thyroxin besitzt mit Aldosteron identische und zusätzlich spezifische Angriffspunkte).

Bei Annahme identischer Wirkungsorte bzw. Transportmechanismen ergeben sich folgende Alternativen:

- 1.) Thyroxin wirkt per se in analoger Weise wie Aldosteron mit dem Ergebnis einer Verstärkung bestimmter Effekte oder
- 2.) Thyroxin stimuliert " indirekt " die " führende " Aldosteronwirkung im Sinne einer mehr oder weniger spezifischen Aktivierung.

Für die 2. Möglichkeit spricht die Abhängigkeit des Aldosteronstoffwechsels von spezifischen energieliefernden Substanzen (Pyruvat, Acetacetat).

Der Natriumtransport durch Zellmembranen ist nur gewährleistet, wenn ein spezifisches Eiweiß gebildet, das den Einstrom von Natrium in die Zelle ermöglicht.

Untersuchungen von SCHULTE-WISSERMANN u. STRAUB (29) an Sublimat-vorgeschädigten und normalen Rattennieren zeigen eine Normalisierung bzw. Erhöhung der Resorptionsfunktionen des proximalen Tubulus, gemessen als intraepitheliale Trypanblau-Speicherung.

Es ist aufgrund unserer Ergebnisse (Abb. 3 : sich verstärkender Effekt in der Natriumretention) zu diskutieren, ob nicht die exogene Aldosterongabe einen durch Thyroxin erzeugten " sekundären Hypoaldosteronismus " (s.o.) ausgleicht und deshalb zu einer zusätzlich erhöhten Natriumretention führt.

Unter der Voraussetzung einer thyreogenen proximal-tubulären Natriumrückresorptionssteigerung würde eine relativ niedrigere Natriumkonzentration die Macula densa am frühdistalen Teil des Nephrons erreichen, was im Rahmen des Thirau-Mechanismus durch Suppression der lokalen Renin-Angiotensin-Produktion eine präglomeruläre Vasodilatation hervorrufen könnte; tatsächlich ist eine Erhöhung von RPF und GFR unter Thyroxin von vielen Autoren regelmäßig beobachtet worden. (Es sei erwähnt, dass aufgrund von Messungen des ^{32}P Phosphattransfers in der Niere unter Kochsalzbelastung der aktive Transport von Natrium im Bereich des proximalen Tubulus möglicherweise von der Syntheserate des ATP unabhängig ist und der von der Niere verbrauchte Sauerstoff für den aktiven Transport von Natrium nicht über ATP, sondern über ein anderes energiereiches Nucleotid utilized werden kann (15).)

Gleichzeitig wäre die Osmolarität des distalen Tubulusharns erniedrigt. Der homöostatische Ausgleich wäre Aufgabe des ADH. Die in unserem Versuch erzeugte Expansion des EZR könnte mit einer erniedrigten ADH-Sekretionsrate beantwortet worden sein, was den diuresefördernden Effekt über eine Wasserpermeabilitätserniedrigung am distalen Tubulus erklären würde.

Bekanntlich wird Kalium zunächst in die Bowmannsche Kapsel filtriert, im proximalen Tubulus fast vollständig rückresorbiert und im distalen Tubulus wieder im Austausch gegen Natrium sezerniert.

Da in unseren Versuchen in der Thyroxinperiode kein Abfall der Serumkaliumkonzentration eintrat, gleichzeitig aber eine erhöhte Kaliumausscheidung über den Urin zu beobachten war (Abb. 5), erscheint eine thyroxinbedingte Kaliummobilisierung aus der Zelle möglich, im Gegensatz zu Untersuchungen von GOLLWITZER-MEIER (11).

In unseren Ergebnissen findet sich ein zum Kalium fast antagonistisches Verhalten des Urin-Natriums (Abb. 3 u. 10). In der Thyroxin-Aldosteron-Periode ist sowohl die Hemmung der renalen Natriumausscheidung als auch die Erhöhung der Kaliumexkretion verstärkt nachweisbar, was auf eine Verknüpfung der Natrium- und Kaliumelimination bzw. eine Förderung des distal-tubulären Natrium-Kalium-Austausch hinweist.

Die Parathyreoidea ist bestimmend für die Regulation des Calciumstoffwechsels, d.h. für das Gleichgewicht zwischen extra- und intraossärem Ca^{++} -Pool.

Neben der intestinalen Resorption und Vitamin D sind glomeruläre Filtration und tubuläre Rückresorption wichtige Faktoren für die Konstanz des Calcium-Haushalts.

Die Hypercalciurie bei Verabfolgung von Thyroxin steht im Sinne einer Aktivierung des Calciumstoffwechsels in Einklang mit früheren Untersuchungen, wobei eine Beteiligung der Epithelkörperchen angenommen wird (4); hierfür spricht auch das antagonistische Verhalten der renalen Calcium- und Phosphatausscheidung.

Die Steuerung der Phosphatausscheidung ist Aufgabe des Calcitonin, einem Antagonisten von Parathormon mit phosphaturischer Wirkung infolge verminderter Phosphatrückresorption.

Die auffällige Suppression der Phosphatausscheidung läßt an einen sekundären Hyperparathyreoidismus mit Verminderung der Calcitonin-Inkretion denken.

E

ZUSAMMENFASSUNG.

L-Thyroxin-Applikation bewirkt bei Kaninchen eine Polyurie und eine Reduktion der renalen Natrium-, Chlorid- und Phosphatausscheidung, wogegen Kalium und Calcium vermehrt eliminiert werden. Nach Aldosteronanwendung wird eine Erhöhung der Diurese und der Calciurese vermisst und die Phosphatexkretion nimmt zu; doch stimmen die Veränderungen des Eliminationsmodus von Natrium, Chlorid und Kalium mit dem bei Thyroxin-Hyperaktivität überein.

Unter der Kombinationsbehandlung mit Thyroxin und Aldosteron tritt eine mäßige Polyurie, eine geringe Senkung der Phosphatausscheidung und eine Verstärkung der (gleichgerichteten) Thyroxin- bzw. Aldosteroneffekte ein (Natrium, Chlorid, Kalium, Calcium).

Während der Thyroxinbehandlung war, gemessen als Verminderung der Gesamteiweißkonzentration im Plasma und des Hämatokrits, eine Hypervolämie festzustellen, die während der Aldosteron-Applikation (allein) fehlte.

Exogene Thyroxinzufuhr steigert offenbar die proximal-tubuläre Natriumrückresorption.

In Anbetracht der " synergistischen " Wirkungstendenz von Thyroxin und Aldosteron hinsichtlich der genannten Effekte, ist ein gemeinsamer Wirkungsmechanismus bzw. Angriffspunkt am distalen Tubulus denkbar, etwa im Sinne einer direkten Förderung des

Natrium-Kalium-Austausches.

Ein thyroxin-induzierter " sekundärer Hypoaldosteronismus " ist aufgrund der Hypervolämie (Suppression der Aldosteronsekretion) und der verminderten Natrium- bzw. erhöhten Kaliumsekretion durch die Niere zu postulieren.

Eventuell ist die Potenzierung der Thyroxin- und Aldosteronwirkungen wenigstens teilweise so zu deuten, dass der thyroxinbedingte " sekundäre Hypoaldosteronismus " ausgeglichen wird.

LITERATURVERZEICHNIS.

- 1.) Barker, S.; H.M. Klitgaard: Metabolism of tissues excised from thyroxin injected rats. In: Amer. J. Physiol. 170, (1952) 81.
- 2.) Eppinger, H.; W. Falter; C. Rudinger: Über die Wechselwirkungen der Drüsen mit innerer Sekretion. In: Z. klin. Med. 66, (1908) 1, 67, (1909) 345.
- 3.) Eppinger, H.: Innere Klinik der Basedowschen Krankheit. Verh. 2. internat. Kropfkongr. Bern (1935), 104.
- 4.) Epstein, H.: Calcium and the kidney. In: J. chron. Dis. 11, (1960) 255.
- 5.) Fischer, V.: Zur Pathogenese der Hypertonie bei endokrinen Störungen. In: Praxis 56, (1967) 1418-1425, 1465-1473.
- 6.) Ford, R.V. u. Mitarb.: Kidney function in various thyroid states. J. Clin. Endocrin. 21, (1961) 548.
- 7.) Frey, W.; F. Suter.: Handbuch der Inneren Medizin: Nieren und ableitende Harnwege, (1951) 266, Berlin.
- 8.) Frey, W.; F. Suter: Handbuch der Inneren Medizin: (1955) 462, Berlin.

- 9.) Fujimaki, Y.; F. Hildebrandt: Über den Einfluß von Thyroxin auf die Diurese. Arch. exp. Path. Pharmacol. 102, (1924) 226.
- 10.) Gellissen, K.; J. Brodehl: Clearance-Untersuchungen bei Säuglingen mit angeborenen Athyreosen. Klin. Wschr. 43, (1965) 1063.
- 11.) Gollwitzer-Meier, K.; W. Bröker: Über die diuretische Wirkung des Thyroxins. In: Z. exp. Med. 62, (1928) 105.
- 12.) Groß, J.; R. Pitt-Rivers: Physiological activity of L-Thyroxine, Lancet I (1952) 593.
- 13.) Hoff, F.: Klinische Physiologie und Pathophysiologie 6. Aufl. Stuttgart (1962) 957.
- 14.) Hoff, F.: Klinische Physiologie und Pathophysiologie 6. Aufl. Stuttgart (1962) 727.
- 15.) Kaufmann, W.: Energiestoffwechsel und renaler Na^+ -Transport. " Diureseforschung ", Symposium in Freiburg i.Br., 3. u. 4. Dez. 1966 Stuttgart (1967).
- 16.) Labhart, A.; W. Scheitlin: Niere bei Endokrinopathien. In: Handbuch der Inneren Medizin, ed.: H. Schwiegk, 5. Aufl. 339-340, Berlin (1968).

- 17.) Laragh, J.H.; H.C. Stoerk: On the mechanism of secretion of the sodium-retaining hormone (aldosterone) within the body. J. clin. Invest. 34, (1955) 913.
- 18.) Melvin, R.C. u. Mitarb.: Stopflow analysis of renal tubular localisation. Physiologist I (1957) 58.
- 19.) Merkle, U; A. Wardeh; Hildegart Peter: Zur renalen Wirkung von Nebennierenrindenhormon u. ACTH. Fortschritte der Medizin 90 Jg. Nr. 1, 13.1.72. 33-37.
- 20.) Pitt-Rivers, R.; J.R. Tata: The thyroid hormones. Pergamon Press, London 1959.
- 21.) Rodeck, H.: Schilddrüse und Wasserhaushalt. Wien. klin. Wschr. 71, (1959) 856.
- 22.) Rohwedder, H.J.: Untersuchungen über die Nierenfunktion bei Patienten mit Hypothyreose im Kindesalter. Med. Welt (1961) 2160.
- 23.) Scholz, A.; M. Kessel; P. Koeppe: Gesamtkörperwasser, Extrazellularraum und Intrazellularraum bei Patienten mit Schilddrüsenfunktionsstörungen. Ver. dtsch. Ges. inn. Med. 70, (1964) 927.
- 24.) Siegenthaler, W.: Klin. Physiologie und Pathophysiologie des Wasser- und Salzhaushaltes, (1961) 45, 46.

- 25.) Siegenthaler, W.: Klin. Physiologie und Pathophysiologie des Wasser- und Salzhaushaltes (1961) 50.
- 26.) Straub, E.: Einfluß von Thyroxin auf den Verlauf des akuten Nierenversagens. I. Mittlg.: Einfluß der L-Thyroxin-Applikation auf die Letalität von Kaninchen u. Mäusen mit manifestem akutem Nierenversagen (Untersuchungen am Modell der sog. Sublimatnephrose) 2. ges. exp. Med. 154, (1971) 177-186.
- 27.) Straub, E.: Einfluß von Thyroxin auf den Verlauf des akuten Nierenversagens. II. Mittlg.: Einfluß der L-Thyroxin-Applikation auf Plasmaspiegel u. renale Ausscheidung verschiedener Substanzen bei Kaninchen mit manifestem akutem Nierenversagen (Untersuchungen am Modell der sog. Sublimatnephrose) 2. ges. exp. Med. 155, (1971) 32-55.
- 28.) Straub, E.: III. Mittlg.: Einfluß der L-Thyroxin-Applikation auf die Glomerulumfiltration, den effektiven Nierenplasmastrom und die tubuläre Sekretions- und Rückresorptionskapazität von Kaninchen mit toxischem Nierenschaden (Untersuchungen am Modell der sog. Sublimatnephrose) 2. ges. exp. Med. 155, (1971) 56-73

- 29.) Straub, E.; H. Schulte-Wissermann: Intravitale Trypanblau-Speicherung in den Epithelzellen des proximalen Nierentubulus nach Sublimat-Intoxikation und anschließender L-Thyroxin-Behandlung: Virchows Arch. A. Path. Anat, 359 (1973) 255-266.
- 30.) Thureau, K.; J. Schnermann: Die Natriumkonzentration an den Macula-densa-Zellen als regulierender Faktor für das Glomerulumfiltrat (Mikropunktionsversuche).
Klin. Wschr. 43, (1965) 410.
- 31.) Ullrich, K.J.: Lokalisation des Stofftransportes in der Niere.
In: Nierensymposion, Göttingen 1959,
76-79, Stuttgart (1960).
- 32.) Vander, A.J. u. Mitarb.: Effects of adrenalectomie and Aldosterone on proximal and distal tubular sodium reabsorption.
Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.), 99, (1958) 323.
- 33.) Wernig, C.; W. Siegenthaler: Die Regulation der Aldosteron-wirkung. Klin. Wschr. 49, (1971) 357-384.
- 34.) Yount, E.; M. Little: Renal clearance in patients with myxedema.
J. clin. Endocrin., 15, (1955) 343.

LEBENS LAUF

I. Kindheit

Am 27. 6. 1950 wurde ich als Sohn von Johannes Rüdiger und dessen Ehefrau Erika, geb. Grahl in Groß-Gerau geboren.

Das erste bis dritte Lebensjahr verbrachte ich in Buxtehude, anschließend zogen wir nach Groß-Gerau um, wo wir heute noch wohnen.

II. Schulzeit

Vom 1. 4. 1956 an besuchte ich die Schillerschule im hiesigen Ort und wechselte am 1. 4. 1960 zum Prälat-Diehl-Gymnasium über.

Nachdem ich am Ende der Obersekunda die Fächer Chemie und Physik abgelegt hatte, wandte ich mich der Biologie (Wahlpflichtfach) zu, jenem Fach, das mich außerschulisch besonders interessierte. In den beiden letzten Schuljahren schrieb ich zwei Jahresarbeiten:

- 1.) "Künstliche Mutation als Grundlage der Evolution"
- 2.) "Die Erregungsleitung im Nerven"

Außerdem arbeitete ich freiwillig zwei größere Referate aus, die ich vor mehreren Klassen frei vortrug:

- 1.) "Herzkrankheiten"
- 2.) "Die Haut als Schutz- und Regelorgan".

Am 19. 6. 1968 legte ich die Reifeprüfung am Prälat-Diehl-Gymnasium in Groß-Gerau ab.

III. Studienzeit

Nach Ableistung meines Krankenpflegepraktikums vom 1. 7. bis 25. 8. 1968 am Kreiskrankenhaus Groß-Gerau bewarb ich mich in Mainz für Humanmedizin und begann mein Medizinstudium am 15. 9. 1968, jene Fachrichtung, für die ich mich schon seit dem 16. Lebensjahr entschieden hatte.

Am 7. 10. 1969 bestand ich das Vorphysikum mit der Gesamtnote "gut" und am

23. 3. 1971 das Physikum mit der Gesamtnote "gut".

IIIa. Tätigkeit als Famulus

Vom 1. 3. bis 31. 3. 1972 auf der Inneren Abteilung des Kreiskrankenhauses Groß-Gerau unter Dr. H. Argenton.

Vom 1. 9. bis 1. 10. 1972 in der I. Med. Klinik und Poliklinik Mainz Abteilung Hämatologie unter Prof. Dr. J. Fischer.

Vom 1. 3. bis 31. 3. 1973 auf der Universitätsklinik Stat. 7b NS (Nephrologische Kinderstation) unter Prof. Dr. E. Straub.

IIIb. Unter der Anleitung von Herrn Prof. Dr. E. Straub begann ich meine Doktorarbeit nach dem ersten klinischen Semester.
Thema:

"Zum Einfluß der Aldosteronapplikation auf den renalen Exkretionsmodus verschiedener Elektrolyte bei normalen und Thyroxin-behandelten Kaninchen".

Am 18. 6. 1974 legte ich die ärztliche Prüfung mit der Gesamtnote "sehr gut" ab.

Hans-Joachim Rüdiger

